（ 米国 ）

輸血を目的とした全血および血液成分製剤の供血者からの西ナイルウイルス伝播のリスクを軽減化するための核酸増幅検査の利用

（2009年11月）

Guidance for Industry
Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Donors of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion

(November 2009)

業界向け手引書

輸血を目的とした全血および血液成分製剤の供血者からの西ナイルウイルス伝播のリスクを軽減化するための核酸増幅検査の利用

本手引書の写しは、Office of Communication, Outreach and Development（OCOD）（HFM-40），1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448、もしくは電話 1-800-835-4709 又は 301-827-1800、もしくはインターネット http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm で入手できる。

この手引書の内容に関するご質問は、上記 OCOD まで。

米国連邦保健福祉省（**HHS**）
米国食品医薬品局（**FDA**）
生物学的製剤評価研究センター（**CBER**）
2009 年 **11** 月

目次

I. はじめに 2

II. 背景 2

A. 全血及び血液成分製剤 4

III. 全血及び血液成分製剤の供血に関する勧告 5

A. 検査、ユニット管理及び供血者管理 5

B. **MP-NAT** から **ID-NAT** への切り替え 7

C. 検査実施報告 8

D. 輸血用の全血及び血液成分製剤のラベル表示 8

IV. 実施 11

V. 引用文献 11

業界向け手引書

輸血を目的とした全血および血液成分製剤の供血者からの西ナイルウイルス伝播のリスクを軽減化するための核酸増幅検査の利用

本ガイダンスは、本題に関する米国食品医薬品局（FDA）の現在の見解を示すものである。本ガイダンスは、いかなる者にも権利を設定したり付与したりするものではなく、また、FDA や公衆を拘束するものでもない。本ガイダンスに記載されたもの以外の方法でも、適用される法令の要件を充たすものであれば、用いることができる。そうした代替方法に関する相談を希望の場合、FDA の担当職員に連絡されたい。FDA の担当者がわからない場合は、本ガイダンスの表紙に記載された電話番号に連絡されたい。

I. はじめに

我々FDA は、西ナイルウイルス（WNV）に対し、FDA 認可の供血者スクリーニング検査法を用いて、全血及び血液成分の供血を検査することを勧告するために[1]、この手引書を発行する[2]。認可の核酸増幅検査（NAT）の実施により WNV 伝播のリスクが減ると考える、故に、輸血を目的とした血液及び血液成分の供血者の WNV 感染スクリーニングには、FDA 認可の NAT を用いるよう勧告する。

本手引書のセクション III の勧告は、輸血用の全血（連邦規則集（CFR） 640.1 の Title 21 に規定）及び血液成分の全ての供血に適用する[3]。

本書を含め FDA の手引書は、法的に強制する責は定めていない。代わりに、手引書には本件に関する FDA の現在の見解が記されており、特定の規制や法律の要件の引用がない限り、勧告に過ぎないものと解釈すべきである。手引書中の「べきである（should）」という語は、提案又は推奨を意味するものであって、要件ではない。

II. 背景

---

[1] この手引書は、輸血用の全血及び血液成分を採取する事業者向けのものである。

[2] この手引書は、2008 年 4 月付けの「業界向け手引書：輸血を目的とした血液及び血液成分の供血者、並びにヒト細胞、組織の提供者、並びに細胞及び組織に基づく製剤（HCT/Ps）からの西ナイルウイルス感染のリスクを軽減するための核酸検査の使用」（2008 年 4 月 28 日、73 FR 22958）という表題の手引書の草案における全血及び血液成分の供血に関する勧告を最終決定する。

[3] この手引書は、原料血漿や血漿分画製剤には適用しない。

WNV は、1999 年に初めて米国に現れ、1 年うちの暖かい月にウイルスが活発化する風土病となった。WNV は蚊媒介の病原菌で、自然界では主に鳥と蚊の間で生息し、ヒトを含め他の動物にも感染することがある。感染者の血液中にウイルスはいるが無症状の時期である感染急性期の供血者の輸血により WNV が伝播する可能性があることが、2002 年に初めて認められた（文献 1)。当時、検査キット製造業者及び血液機関と、公衆衛生局（国立衛生研究所、FDA、疾病対策予防センター（CDC)）により、WNV 用 NAT システムの開発が精力的に進められた。その後、遡及調査により WNV の輸血及び臓器移植によるヒトからヒトへの伝播が確認された（文献 2、3)。

WNV 検出に関わる NAT を評価するための全国規模の臨床試験が、FDA の新薬治験許可申請（IND）の規制（21 CFR Part 312）に基づき、2003 年に開始された。当時、FDA により認可された WNV 感染を検出するためのスクリーニング検査法はなかったため、輸血を介した WNV の伝播を防ぐためには、血液の安全性を確保し、研究中の検査法の有効性を明らかにするこうした大規模な試験が必要であった。

2005 年以降、FDA は、ヒトの供血からの血漿検体を用いて、WNV リボ核酸（RNA）を検出する 2 つの NAT 検査法の生物学的製剤認可申請を承認した。この検査法は、個々の供血者検体の検査、及び製造業者に応じて、6 人から 16 人までの供血者の全血及び血液成分からなるヒトプール血漿（ミニプール）の検査に用いることを目的としている。

以下のセクション III で述べるように、認可ミニプール NAT（MP-NAT）の結果が反応陽性であり、その後の検査したミニプールを構成している個々の供血の検査（ID-NAT）も反応陽性であれば、FDA はその反応陽性のユニットを感染しているものとして扱うことを推奨する。

ID-NAT によるスクリーニングで反応陽性であった検体に実施した追加検査の評価は、指標供血検体に関する反復 ID-NAT（即ち、指標供血からの検体と同じ又は独立しており、検査結果が反応陽性であった供血）が、同じスクリーニング検査または同等の感度の別の NAT を用いた場合、WNV に対する抗体の検査結果と併せて、その陽性予測値が 98%であることを示している（文献 4)。

指標供血（約 8%）又はフォローアップ検査（約 2%）で WNV 抗体が見られることを考えると、ID-NAT による反復検査では陽性を示さなかった ID-NAT 反応陽性の供血者のうち最高 10%が、実際には感染していることをデータは示している（文献 4)。したがって、追加検査に、ID-NAT による反復検査と併せて WNV に対する抗体検査を加えることは、供血者のカウンセリングにおいて価値があるものと思われる。

A. 全血及び血液成分製剤

2002年に、血液又は血液成分製剤によるWNV伝播の確認症例が23例あった（文献3）。2003年7月に全国規模で、IND下でのMP-NATによるWNVのスクリーニングが実施されて以降、2003年の輸血によるWNV伝播は6例しか報告されていない（文献5）。反復検査で反応陽性の供血が確認された時期に集められたMP-NAT反応陰性検体の検査のためのID-NATでの遡及調査により、ウイルス汚染ユニットの最高25%は、おそらくウイルス量が低かったがために、MP-NATでは検出されなかったことが判った（文献6）。こうした調査結果は、WNVの検出に関して、ID-NATがMP-NATより高感度であることを示している。

結果として、ID-NATは、MP-NATでは検出されない反応陽性供血を特定でき得る。しかし、試薬の供給量の限界、或いは供血者スクリーニングに係る要員と流通の問題もあり、ID-NATの完全実施は許されないと思われる。ID-NAT検査の開発及びIND下での開始の段階では、血漿検体（6又は16サンプルのプール）のMP-NAT（ID-NATではなく）が実施可能な唯一の方式であった。さらに、MP-NAT方式を用いる検査は、当時の1型ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）NAT及びC型肝炎ウイルスNATで用いられていた検査法のプラットフォームと類似していた。試薬の供給量が増し、技術が進歩し、供血者スクリーニングに関する要員及び流通の問題が無くなるにつれて、全ての血液及び血液成分の供血の年間を通したID-NAT検査が、認可NATを用いて、実行可能かつ現実的なものとなってきた。

通年で全ての血液及び血液成分製剤のID-NAT検査を行うことは現時点では不可能と思われるが、公衆衛生に対するメリットを最大限にするために、WNVの高活動期に限定的にMP-NATではなくID-NATを用いる方がより実用的であると考える。前述の遡及調査のデータに関する統計解析を実施し、地理的特定地域におけるWNVの高活動性を定義する基準を確立した（文献7）。この基準は、ID-NATの実施、並びに当該地域のWNVの活動性が落ち着いたときにMP-NAT検査に戻すための「引き金」となった。2004年以降、こうしたWNVが高活動の地域での流行期間中、閾値に達したときは、MP-NATスクリーニングをID-NATスクリーニングに代えてきた（文献7、8）。 閾値は通常、特定の地域の1週間間隔で得たMP-NATスクリーニング検査結果の反応陽性の数、又はID-NATスクリーニング検査結果の反応陽性の累積率に基づいている（文献4）。

流行の時期にID-NATを選択的に実施した後も、2004年～2006年の間に輸血によるWNV伝播がさらに3例あった： 2004年に1件、2006年に2件である。2004年のWNV伝播例は、赤血球の献血によるもので、この検査はMP-NAT検査で反応陰性であったが、その後ID-NAT検査で反応陽性であることが判明した。ID-NATによる遡及的検査で供血血漿が陽

性と判ったことになるが、当時、ID-NAT はまだ実施されていなかった（文献 9)。2006 年の 2 例は、2 名の免疫が抑制されているレシピエントに輸血された赤血球と凍結血漿の反応陰性 MP-NAT 供血に起因していた（文献 10)。 2006 年の症例の調査により、1）多数の採血の WNV MP-NAT データと、重なった地域又は隣接する地域で業務を行っている検査施設とを結びつける確立された連絡方法がなかった、2）有効な連絡の仕組みがあれば、対応する採血地域が ID-NAT スクリーニングに切り替えるための閾値に達していたと思われること、及び WNV 汚染成分が検出される可能性が高く、血液供給から外されたと思われることが示された（文献 4)。

この時点では、MP-NAT スクリーニングから ID-NAT スクリーニングに切り替えるための統一した閾値基準を推奨することを支持するデータは十分ではなかった。適切な閾値基準ができるまでの間は、各血液事業者が、MP-NAT から ID-NAT スクリーニングに切り替えるため、及び MP-NAT スクリーニングに戻すための自身の閾値基準を定めることが適当であるとの理解であった。各血液事業者は、この決定過程で確立される標準業務手順書（SOP）に従うことが必要である。WNV スクリーニング過程の有効性を増すには、活動の高い季節の MP-NAT から ID-NAT スクリーニングへの切り替えに関する自発的な業界の行動が有効である。

III. 全血及び血液成分製剤の供血に関する勧告

NAT を用いた全血及び血液成分製剤の供血の WNV 検査には、定められたプーリングと検査システムの活用が含まれる。半自動又は全自動方式での認可された検査技術は広く普及しておらず、もし現在 IND 下で WNV の NAT を実施している場合でも、認められたサポート用ソフトを含む全ての承認された方式を用いても、認可のシステムを完全に実施するには時間がかかることを承知している。ただ、認可又は許可された方式の一部（全部ではなく）を用いる場合、現行の IND を継続し、現行の IND の修正として、認可された検査法や関連する許可された方式を用いる旨を報告する必要がある。全ての認可又は許可された検査システムの方式を実施するときは、21 CFR 312.38 に規定されている手順に従って IND を中止することもできる。

A. 検査、ユニット管理及び供血者管理

1. 輸血を目的とした全血及び血液成分製剤の供血者サンプルには、年間を通じ、認可 NAT を用いて WNV スクリーニングすることを推奨する。一般的には、スクリーニングには MP-NAT 又は ID-NAT を用いるが（図 1 及び表 1 参照)、担当地域（前述で定義した地域を用いて）が WNV 高活動期である間は、ID-NAT ス

クリーニングを用いることを推奨する。セクションBを参照のこと。

2. MP-NATを用いてスクリーニングを実施する場合、反応陰性ミニプールで構成される検査検体のユニットは全て、出荷に適さないものでない限り、出荷してよい。

ミニプールを反応陽性に至らしめたユニットの特定を目的とし、ID-NATを用いてミニプールの各検体の検査を行い、NAT 反応陽性ミニプールを解明することを推奨する。ID-NATの結果に基づき、以下のことを推奨する：

a. ID-NAT 反応陰性ユニットは、出荷に適さないものでない限り、全て出荷してよい。

b. 個々の供血のひとつ以上が反応陽性であった場合は、当該ユニットは廃棄し、供血者を120日間の供血停止とし、ID-NAT反応陽性から120日前まで遡った日付の供血の製剤を回収及び貯留することを推奨する。供血者に供血停止を通知するとともにカウンセリングを行うことを推奨する。許可された検査を用いてWNVの検体を検査することに加え、さらに、同じID-NAT又は当該スクリーニング検査法と感度が同等以上の代わりの NAT を用いて指標供血に関わる検査をすることが、供血者のカウンセリングに有用であると考える。

注記： NAT スクリーニング検査でWNVと日本脳炎（JE）血清型に属する他のフラビウイルス（即ち、セントルイス脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、マーレーバレー脳炎ウイルス及びクンジンウイルス）との間の鑑別判定ができない場合、供血者には検査結果が日本脳炎血清型ウイルスに陽性であり、WNVの疑いが高いことをカウンセリングすべきである。WNVと他の日本脳炎血清型のグループのウイルスとを判別するNAT検査を用いることが、供血者のカウンセリングに有用であると考える。

注記： 日本脳炎血清型のウイルスに対する抗体は、WNVに対する抗体の検査と交差反応することがある（文献 11、12)。したがって、WNV 抗体検査の反応性が、WNV 感染の断定的なものであるとはいえない。

3. ID-NAT を用いたスクリーニングする場合、検査、ユニット管理及び供血者管理のステップ 2.a.及び 2.b.に従うことを推奨する。

B. MP-NAT から ID-NAT への切り替え

以下のことを推奨する：

1. 担当する採血地域の WNV の高活動性を定義する基準を確立し、妥当性を検証すること。
2. 担当する採血地域の WNV の高活動期に、MP-NAT から ID-NAT スクリーニングに切り替える閾値、及び活動性が落ち着いたときに MP-NAT スクリーニングに戻す閾値を定義すること。
3. 可能な限り速やかに（ただし、閾値に達してから 48 時間以内に）、MP-NAT から ID-NAT スクリーニングに切り替えること。
4. この決定過程について標準業務手順書（SOP）を定め、それに従うこと。

注記： 閾値基準を適用する地域を定義するに当たっては、供血者の居住地の郵便番号、郡、または参考可能な同程度の大きさの特定地域を用いることを考慮するとよい。どの地域でも WNV に曝される可能性はあるが、蚊の活動は、多くの供血者が自宅にいる夜明け及び夕暮れ時が最も高いため、曝露は、供血者が居住地近くにいる間に発生した可能性が最も高いとみなすのが合理的である。居住地の郵便番号、郡又はその他の参考可能な同程度の大きさの特定地域をもとに地理的地域を定義するに当たって利用する ID-NAT スクリーニングへの切り替えの枠組みが、NAT 反応陽性供血者数、及び検査した供血数に関する採血データ収集の標準化の方向性を示すであろう。

他の疫学的データの考察は、この種のデータが入手可能な場合、MP-NAT から ID-NAT スクリーニングに切り替える閾値を定める際に有用と思われる。

参考例には、臨床症例数、特定の地域で報告された鳥または蚊の陽性数、及び過去の ID-NAT 実施結果などが挙げられる。

担当地域において WNV 症例の閾値を満たしているかそれを超えている場合は、MP-NAT から ID-NAT スクリーニングに切り替える必要がある。地理的に採血地域が重なっている血液事業者は、連絡を取り合う方策を考え、重なるか隣接している採血地域のデータを共有し、その地域での WNV の活動性を評価する必要がある。当該データは、ID-NAT スクリーニン

グへの切り替えに当たっての定義閾値に合っているか否かの判断にも使える。

C. 検査実施報告

1. 認可を受けた血液事業者で、FDA から既に血液製剤の感染性疾患の検査を行う承認を受けている場合、当該事業者の自施設で、認可 WNV NAT を、そのメーカーの添付文書に従って用いることができる、また、検査法の変更を盛り込んだ年次報告書を、21 CFR 601.12 (d) に基づき、届け出なければならない。また、血液製剤の感染性疾患の検査実施に際し、契約検査施設の利用を考えて既に生物学的製剤承認申請書の追補を提出しており、当該契約検査施設がすぐに WNV の NAT を実施しようとしている場合は、21 CFR 601.12 (d) に従い、この変更を年次報告書で報告しなければならない。

2. 認可を受けた血液事業者で、WNV の NAT の実施のために新たに契約検査施設を利用し、当該契約検査施設が既に血液製剤の感染性疾患の検査を実施している場合、この変更を FDA に報告しなければならない、また 21 CFR 601.12 (c) (1) 及び (5) に従い、実施予定の変更申請 (CBE) である「実施予定の変更申請・追補」を直ちに提出の後、実施すること。当該契約検査施設が過去に血液製剤の感染性疾患の検査を行ったことがない場合は、21 CFR 601.12 (b) に従って、事前承認追加申請 (PAS) 時に、この変更を届け出なければならない。

D. 輸血用の全血及び血液成分製剤のラベル表示

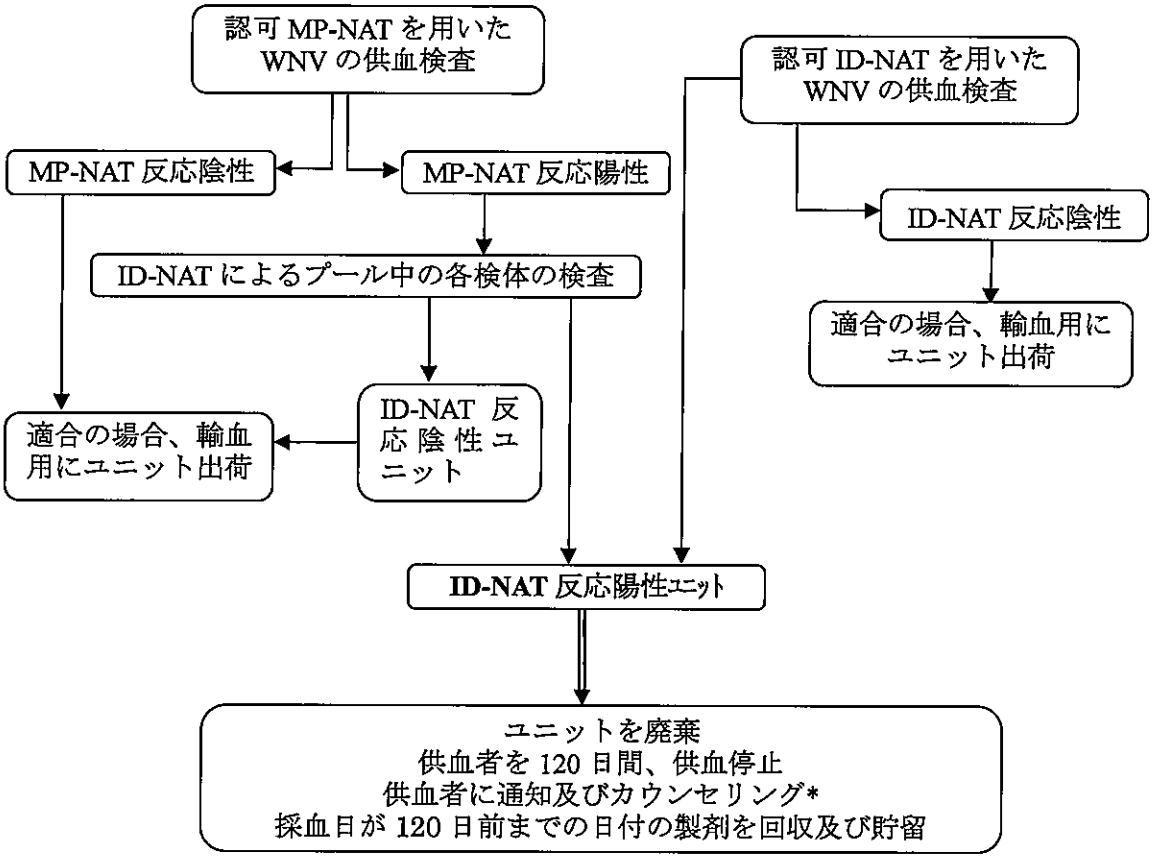
21 CFR 606.122 (h) によれば、輸血を目的とした血液製剤に関わる、「情報回状 (Circular of Information)」の名で知られる取扱説明書 (instruction circular) には、実施した全ての検査の名称及びその結果と、必要に応じ、安全かつ有効な使用法を記載することが求められている。WNV の認可 NAT の実施に際しては、21 CFR 606.122 (h) に準拠し、認可を受けている血液事業者も、認可を受けていない血液事業者も、WNV NAT の検査結果が反応陰性であったことを記載するよう、この取扱説明書を改定しなければならない。認可を受けた血液事業者である場合、改定が以下の文言に合致するならば、当該ラベル表示を CBE (21 CFR 601.12 (c) (1) 及び (5)) として提出してもよい。

> 「西ナイルウイルス RNA の認可核酸増幅検査 (NAT) は実施されており、検査結果は反応陰性であった」

認可を受けた血液事業者であり、異なる文言を用いたい場合は、ラベル表示の変更を PAS

（21 CFR 601.12（b））として提出しなければならない。認可を受けていない血液事業者である場合、21 CFR 606.122（h）に基づき取扱説明書を修正しなければならない、ただし、この修正を変更申請として提出する必要はない。

図 1. 全血及び血液成分製剤の検査、ユニット管理、及び供血者管理の勧告



* WNV 抗体に対する許可された検査に加えて、同じ ID-NAT 検査又は同等の感度の代替え NAT を用いた指標供血の追加検査が、供血者のカウンセリングに有用であると考える。

注記：NAT スクリーニング検査で WNV と日本脳炎（JE）血清型に属する他のフラビウイルス（即ち、セントルイス脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、マーレーバレー脳炎ウイルス及びクンジンウイルス）との間の判別ができない場合は、供血者に、検査結果は日本脳炎血清型ウイルスに陽性であり、WNV の可能性が最も高いとのカウンセリングを行う必要がある。あるいは、WNV と他の日本脳炎血清型のグループのウイルスとを判別する NAT 検査の実施が、供血者のカウンセリングに有用であると考える。

注記：日本脳炎血清型のウイルスに対する抗体は、WNV に対する抗体の検査と交差反応することがある（文献 11、12）。したがって、WNV 抗体検査の反応性は、WNV 感染について断定的なものであるとはいえない。

表 1. 全血及び血液成分製剤の検査、ユニット管理、及び供血者管理の勧告

MP-NAT	ID-NAT	措置
反応陽性	反応陽性ユニット	ユニットを廃棄
		供血者を 120 日間の供血停止
		供血者に通知及びカウンセリング
		採血日が 120 日前までの日付の製剤を回収及び貯留
	反応陰性ユニット	適合の場合、輸血用にユニットを出荷
反応陰性	必要なし	適合の場合、輸血用にユニットを出荷

* WNV 抗体に対する許可された検査に加えて、同じ ID-NAT 検査又は同等の感度の代替え NAT を用いた指標供血の追加検査が、供血者のカウンセリングに有用であると考える。

注記：NAT スクリーニング検査で WNV と日本脳炎（JE）血清型に属する他のフラビウイルス（即ち、セントルイス脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、マーレーバレー脳炎ウイルス及びクンジンウイルス）との間の判別ができない場合は、供血者に、検査結果は日本脳炎血清型ウイルスに陽性であり、WNV の可能性が最も高いとのカウンセリングを行う必要がある。あるいは、WNV と他の日本脳炎血清型のグループのウイルスとを判別する NAT 検査の実施が、供血者のカウンセリングに有用であると考える。

注記：日本脳炎血清型のウイルスに対する抗体は、WNV に対する抗体の検査と交差反応することがある（文献 11、12）。したがって、WNV 抗体検査の反応性は、WNV 感染について断定的なものであるとはいえない。

IV. 実施

この手引書の勧告を、可及的速やかに実施に移すことを推奨する、ただし手引書発行日から 6 ヵ月を超えてはならない。

V. 引用文献

（省略）

邦訳文については、専門家の監修等は受けておりません。

財団法人血液製剤調査機構
〒105-0011　東京都港区芝公園２丁目３番３号　寺田ビル５階
TEL　03-3438-4305　　FAX 03-3437-4810
URL：http//www.bpro.or.jp/